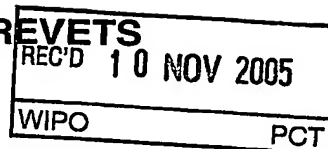


TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS


PCT



RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir formulaire PCT/PEA/416	
Demande internationale No. PCT/FR2004/003308	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20.12.2004	Date de priorité (jour/mois/année) 19.12.2003
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/4745, A61K31/685		
Déposant SANOFI PASTEUR et al.		
<p>1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p>3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :</p> <p>a. <input type="checkbox"/> un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) feuilles, définies comme suit :</p> <p><input type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).</p> <p><input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).</p>		
<p>4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale</p>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 13.07.2005	Date d'achèvement du présent rapport 09.11.2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epm d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Blott, C N° de téléphone +49 89 2399-	



RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

**Demande internationale n°
PCT/FR2004/003308**

Case No. 1 Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.
- ☐ Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
- ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
- ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
- ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)
2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

Description, Pages

1-15 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-8 telles qu'initialement déposées

Dessins, Figures

1 telles qu'initialement déposées

- ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.
3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/003308

Case No. III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos 1-8 (part.)

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications 1-81 (part.) en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☒ les revendications, ou les revendications nos 1-8 (part.) en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 1-8 (part.) en question.

☐ le listage de la ou des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives car :

le listage présenté par écrit ☐ n'a pas été fourni

☐ n'est pas conforme à la norme

le listage sous forme déchiffrable par ordinateur

☐ n'a pas été fourni

☐ n'est pas conforme à la norme

☐ le ou les tableaux relatifs au listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés -lorsqu'ils sont sous forme déchiffrable par ordinateur seulement- ne sont pas conformes aux exigences techniques prévues dans l'annexe C-bis des instructions administratives.

☐ Voir le cadre supplémentaire pour de plus amples détails.

Voir feuille séparée

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/003308

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration			
Nouveauté	Oui:	Revendications	6
	Non:	Revendications	1-5,7-8
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-8
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-8
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. Les revendications 1-8 présentes font référence à une très grande variété de composés: "...un agoniste des récepteurs Toll-like 7 ou du récepteur Toll-like 8, ... en outre un agoniste du récepteur Toll-like 4...". Un fondement au sens de l'article 6 PCT et un exposé au sens de l'article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est-à-dire les caractéristiques fonctionnelles proprement dites ainsi que les composés explicitement mentionnés à la page 5 de la description.

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

2. Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO 03/086280 A (COLEY PHARMACEUTICAL GMBH ; BAUER STEFAN (DE); LIPFORD GRAYSON (DE)) 23 octobre 2003 (2003-10-23)
- D2: VASILAKOS J P ET AL: "ADJUVANT ACTIVITIES OF IMMUNE RESPONSE MODIFIER R-848: COMPARISON WITH CPG ODN" CELLULAR IMMUNOLOGY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 204, no. 1, 25 août 2000 (2000-08-25), pages 64-74, XP001037913 ISSN: 0008-8749
- D3: WO 03/043572 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO) 30 mai 2003 (2003-05-30)
- D4: US 2003/139364 A1 (JURK MARION ET AL) 24 juillet 2003 (2003-07-24)
- D5: PRZETAK, MELINDA ET AL: "Novel synthetic LPS receptor agonists boost systemic and mucosal antibody responses in mice" VACCINE , 21(9-10), 961-970 CODEN: VACCDE; ISSN: 0264-410X, 2003, XP002288914

- a) Le document D1 décrit des compositions et des méthodes se rapportant à des oligomères d'ARN immunostimulant. Les molécules d'ARN immunostimulant sont

censées représenter des ligands naturels d'un ou de plusieurs récepteurs de type Toll, notamment du récepteur 7 de type Toll (TLR7) et du récepteur 8 de type Toll (TLR8). Lesdites compositions et méthodes sont utiles pour stimuler l'activation immunitaire. Selon D1, la réponse immunitaire résultant de la stimulation d'un des récepteur TLR peut être augmentée ou amplifiée par la stimulation d'un autre récepteur TLR (cf. p. 10, l. 23-25). D1 divulgue notamment des compositions comprenant un ligand du récepteur TLR7 ou un ligand du récepteur TLR8 ainsi qu'un ligand d'un autre récepteur TLR, tel que le récepteur TLR4 (cf. revendications 48, 54). Le composé R-848 (resiquimod) est mentionné à titre d'exemple (cf. revendications 123, 127).

Les compositions immunostimulantes de D1 peuvent en outre comprendre un antigène (cf. p. 7, l. 6). D1 ne mentionne pas le composé ER804057.

b) Selon D2, le dérivé d'imidazoquinoléine R-848 et R-837 est décrit pour être un adjuvant de type TH1 dans un test utilisant comme antigène l'ovalbumine administrée à des souris. De plus, le lipopolysaccharide bactérien LPS serait connu pour être un adjuvant pour vaccins (p. 64, col. 2, l. 12-16).

c) D'après le document D3, LPS serait un agoniste des récepteurs TLR4 et TLR7 (cf. p. 7, l. 14 et 22).

d) D4 décrit des combinaisons ayant une action immunostimulante synergique comprenant une imidazoquinoléine, telle que le R-848 (un agoniste des récepteurs TLR7 et TLR8) (cf. revendications 1, 2, 14, 15, 27, 32, 40, 68, 82).

e) D5 décrit des dérivés de LPS tel que le composé ER804057, ceux-ci étant des ligands du récepteur TLR4 pouvant être utilisés en tant qu'adjuvant. De tels adjuvants sont co-injectés avec des antigènes (cf. *Abstract, Tables 1 and 2, Discussion*).

3. La présente demande a trait à une composition immunostimulante comprenant un agoniste du récepteur TLR7 ou un agoniste du récepteur TLR8 ainsi qu'un agoniste du récepteur TLR4. Cette composition peut en outre comprendre un antigène vaccinal.

4. La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-5, 7-8 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

En effet, D1 divulgue des compositions immunostimulantes comprenant un ligand du récepteur TLR7 ou un ligand du récepteur TLR8 ainsi qu'un ligand d'un autre récepteur TLR, tel que le récepteur TLR4 (cf. revendications 48, 54). Le composé R-848 (resiquimod) est mentionné à titre d'exemple (cf. revendications 123, 127). Les compositions de D1 peuvent en outre comprendre un antigène (cf. p. 7, l. 6).

De plus, D2 décrit le lipopolysaccharide bactérien LPS comme étant un adjuvant pour vaccins (p. 64, col. 2, l. 12-16). Or il est connu de D3 que le lipopolysaccharide bactérien LPS est un agoniste des récepteurs TLR4 et TLR7 (cf. p. 7, l. 14 et 22).

5. La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet de la revendications 6 n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.

Le document D1, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication décrit des compositions et des méthodes se rapportant à des oligomères d'ARN immunostimulant. Les molécules d'ARN immunostimulant sont censées représenter des ligands naturels d'un ou de plusieurs récepteurs de type Toll, notamment du récepteur 7 de type Toll (TLR7) et du récepteur 8 de type Toll (TLR8). Lesdites compositions et méthodes sont utiles pour stimuler l'activation immunitaire. Selon D1, la réponse immunitaire résultant de la stimulation d'un des récepteur TLR peut être augmentée ou amplifiée par la stimulation d'un autre récepteur TLR (cf. p. 10, l. 23-25). D1 décrit des compositions comprenant un ligand du récepteur TLR7 ou un ligand du récepteur TLR8 ainsi qu'un ligand d'un autre récepteur TLR, tel que le récepteur TLR4.

Par conséquent, l'objet de la revendication 6 diffère de D1 en ce que le composé ER804057 est utilisé en tant qu'agoniste du récepteur TLR4.

Une telle association agit de manière synergique, permettant d'obtenir une potentialisation de la réponse immunostimulante (cf. p. 2, l. 23, p. 15, l. 5).

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/003308

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant la recherche d'un nouvel adjuvant vaccinal.

Il est déjà connu de D5 que le composé ER804057 est un ligand du récepteur TLR4 pouvant être utilisé en tant qu'adjuvant vaccinal.

Sur la base de D1 et de D5 l'association du composé ER804057 en tant qu'agoniste du récepteur TLR4 avec un agoniste des récepteurs TLR7 ou TLR8 n'implique donc pas d'activité inventive.